

# Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов

Соколов А. В.<sup>1</sup>, Белоусов Ю. Б.<sup>1</sup>, Зырянов С. К.<sup>1</sup>, Нечаева Е. Б.<sup>2</sup>, Милкина С. Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Кафедра клинической фармакологии Российского национального медицинского исследовательского университета им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, Москва

## Резюме

Рассмотрены некоторые аспекты сравнительных фармацевтических и фармакокинетических исследований оригинальных лекарственных препаратов и их воспроизведённых копий. Рассматриваются вопросы необходимости проведения периодического фармацевтического и фармакокинетического исследования (мониторинга) уже присутствующих на рынке препаратов и более строгого контроля качества лекарств при их регистрации. Предлагаются варианты такого контроля путём дополнительной оценки качества препаратов.

**Ключевые слова:** оригинальный препарат, дженерик, фармацевтическое исследование, качество препаратов, биоэквивалентность.

Одной из наиболее важных задач здравоохранения является обеспечение населения безопасными, эффективными, качественными и доступными лекарственными средствами (ЛС). В соответствии с федеральной целевой программой (ФЦП) «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» производство отечественных лекарств (в том числе и воспроизводимых) в нашей стране должно существенно вырасти. Создание оригинального препарата — длительный процесс, который занимает более 10 лет. Из синтезированных 5–10 тыс. молекул лишь одна доходит до рынка в качестве нового препарата. После открытия лекарственного вещества оно несколько лет проходит доклинические испытания безопасности и биологической активности, затем следует процесс клинических испытаний, который продолжается несколько лет. Далее следует процесс регистрации лекарственного средства, после которого продолжается исследование различных аспектов его безопасности и эффективности. Суммарные затраты на разработку и синтез молекулы и длительный этап доклинических и клинических испытаний (КИ) определяют высокую стоимость брендового препарата. Однако в настоящий момент новых лекарств, разработанных в нашей стране на отечественном рынке, явно недостаточно. Наиболее важным для успешного осуществления федеральной целевой программы представляется широкое использование воспро-

изводимых лекарственных средств или дженериков. При этом под дженериком подразумевается препарат, который является терапевтическим эквивалентом бренда и выпускается только после истечения срока действия патента на оригинальный препарат. Требования европейского сообщества к качеству и безопасности дженериков высоки. Их регистрация длится в течение 1–3 лет до появления препарата на рынке. Правила регистрации дженериков в Европейском союзе (ЕС) включают обязательное информирование о полном составе препарата (активное вещество и добавки), описание методов производства и контроля, используемых производителем, результаты фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта, сертификаций GMP на все звенья производства. Чаще всего дженерики применяются при социально значимых заболеваниях, имеющих высокую распространённость (артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, туберкулёзе, сахарном диабете и др.). В связи с этим очевидно, что благоприятного влияния на течение и исход социально значимых заболеваний можно добиться только при использовании относительно доступных и высококачественных дженериков.

На фармацевтическом рынке России 80–95 % лекарственных препаратов являются воспроизведёнными или дженериками. Принято считать, что основное их достоинство — более низкая стоимость при одинаковой терапевтической эффективности с оригинальным препаратом [1–4].

Это обуславливает появление и развитие во всем мире компаний, которые воспроизводят оригинальные лекарственные препараты после истечения срока патентной защиты на бренд. Более низкая стоимость данных препаратов объясняется тем, что в неё не входят затраты на научную разработку лекарственного вещества и стоимость полного досье доклинических и клинических испытаний. Такие вещества называют генерическими или дженериками. 50 % стоимости дженерика составляет стоимость активной субстанции. Для того чтобы снизить стоимость, фармацевтические компании либо изменяют методы синтеза, либо ищут возможность приобретения наиболее дешёвых субстанций. В целом приобретение активной субстанции у компаний, специализирующихся на её производстве, является общепринятой практикой. Зачастую активная субстанция приобретается в странах, мало доступных для контроля: Китай, Индия, Вьетнам. Поставки субстанций происходят через большое количество посредников, сведения о месте производства обычно не публикуются и готовый продукт рекламируется как изготовленный в высокоразвитой стране [7]. Качество наполнителей тоже имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям. В том, что дженерики отличаются от оригинала составом вспомогательных веществ, можно легко убедиться, изучив данные фармацевтических справочников. Таким образом, источниками низкой стоимости генерических ЛС являются:

- отсутствие затрат на поиск и разработку активного компонента лекарства;
- отсутствие затрат на разработку лекарственной формы;
- отсутствие затрат на проведение полномасштабных клинических исследований.

Для того чтобы дженерик занял достойное место на рынке лекарств, он должен быть эквивалентен оригинальному препарату. Существует три типа эквивалентности: терапевтическая, фармакокинетическая и фармацевтическая. Для получения сравнимого терапевтического эффекта дженерики должны быть фармацевтическими, фармакокинетическими (биологическими) и терапевтическими эквивалентами оригинальному препарату. Фармацевтически эквивалентными считаются лекарственные препараты (ЛП), содержащие одинаковое количество одной и той же субстанции в одной и той же лекарственной форме, которая отвечает одинаковым или сопоставимым стандартам качества, и предназначенные для одного пути введения [5]. Одним из важнейших тестов, подтверждающих фармацевтическую эквивалентность дженериков

и, кроме того, позволяющих в определенных условиях предсказать их эффективность *in vivo*, является тест «Кинетика растворения» [6].

Однако лекарственные препараты могут соответствовать указанным требованиям, но отличаться, например, по содержанию вспомогательных веществ (наполнителей). Поэтому замена оригинального препарата генерическим без подтверждённой фармакокинетической эквивалентности может быть причиной возникновения побочных эффектов. Наиболее полное, по нашему мнению, определение фармакокинетической или биоэквивалентности (БЭ) дано в [9]: *«отсутствие значимых различий в скорости и полноте, с которыми действующее вещество или активная структура в фармацевтически эквивалентных или фармацевтически альтернативных продуктах становится доступной в точке приложения лекарства при введении в одинаковой молярной дозе и при сходных условиях в специально спланированном исследовании...»*.

Исследование БЭ является особым клиническим испытанием (КИ), имеющим отличительные черты дизайна, проведения и анализа результатов. Как правило, для исследования БЭ применяется рандомизированное перекрёстное КИ, изучающее относительно небольшое число здоровых лиц (в РФ 18 добровольцев), которые по очереди получают оба ЛС (при этом требуется интервал «отмывки», составляющий не менее 6 периодов полувыведения исследуемого ЛС). Перекрёстный дизайн обладает тем преимуществом, что позволяет исключить влияние вариации показателей между субъектами КИ. Ввиду этого, для получения статистически значимых результатов в перекрёстном дизайне требуется существенно меньшее число участников, чем при параллельном дизайне.

Согласно определению ВОЗ, два лекарственных средства считаются терапевтически эквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны, имеют одинаковую биодоступность лекарственного вещества и после введения в одинаковой молярной дозе их действие обеспечивает соответствующую эффективность и безопасность [1].

Таким образом, терапевтическая эквивалентность является основным требованием взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Многие авторы считают, что для установления терапевтической эквивалентности необходимо проводить чётко спланированные КИ оригинального препарата и дженерика. Такие исследования должны быть максимально стандартизованы, что позволило бы сравнивать результаты разных исследований и, соответственно, сравнивать эффективность и безопасность разных дженериков. Для определения терапевтической эквивалентности

необходимо проведение как ограниченных, так и крупных клинических исследований эффективности дженерика при конкретном заболевании, изучение сравнительной эффективности оригинального и воспроизведённого препаратов с использованием чётких конечных критериев. Терапевтическая эквивалентность означает также и организацию исследований безопасности дженериков с интенсивным мониторингом в течение 5 лет после регистрации нежелательных эффектов. Но не всё так однозначно. Опубликованы работы, в которых речь идёт об исследованиях, где были выявлены статистически значимые отличия в эффективности, которые, как правило, носили количественный характер. Так, например, эффективность изученного дженерика эналаприла (энама) была в 1,5 раза меньше, чем эффективность оригинального препарата, при этом дженерик обладал такой же безопасностью, как и оригинальный препарат [10]. Кроме того, проведение подобных полномасштабных клинических исследований по каждому дженерику в настоящее время не представляется возможным по целому ряду причин: длительность, высокая стоимость, незаинтересованность в проведении таких работ у компаний, производящих дженерики.

Очевидно, что врач должен иметь полноценную информацию о качестве как оригинальных препаратов, так и дженериков. Однако результаты проведения исследований БЭ, как правило, в открытой печати для большинства врачей малодоступны. В результате врач вынужден назначать либо оригинальный препарат при наличии такой возможности, или выбрать дженерик по финансовым соображениям из доступных источников, в которых данные по фармакокинетике препарата практически одинаковы.

В США дженерики разделены на группы «А» и «В». Код «А» присваивается дженерикам, прошедшим клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющим отличия в биоэквивалентности от оригинального ЛС не более 3–4 %. Дженерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному препарату по финансовым соображениям. Код «В» присваивается дженерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. Дженерик с кодом «В» не может быть автоматической заменой оригинальному препарату или другому дженерику с кодом «А». Сведения о статусе лекарственных препаратов — общедоступны и содержатся в справочнике «Orange Book». В аптеке провизор может отпустить больному препарат только с тем торговым названием, которое выписал врач [8].

В настоящее время, согласно действующему в РФ законодательству, генерические препараты необходимо сравнивать с оригинальными в ис-

следованиях биоэквивалентности. Так как определить концентрацию препарата в месте его действия зачастую невозможно, то оценку проводят на основании определения концентрации препарата и/или его метаболитов в крови. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств является одним из видов КИ, цель которого — сравнительная оценка биодоступности двух препаратов. Биоэквивалентность определяют на основании анализа фармакокинетических кривых двух препаратов, полученных после однократного рандомизированного попеременного их приёма здоровыми добровольцами (в некоторых случаях — пациентами). Обычно определяют: AUC (Area Under Curve) — площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме крови во времени);  $C_{\max}$  — максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови;  $t_{\max}$  — время достижения максимальной концентрации вещества. Два препарата считают биоэквивалентными, если они имеют сопоставимые фармакокинетические показатели. Однако в ряде случаев разность концентрации активного вещества в крови, возникающая при переходе от оригинального препарата к генерическому, имеет принципиальное значение и может привести к исчезновению положительного клинического эффекта, к полной неэффективности лечения, повышению риска развития побочных явлений, и, в итоге, — к дестабилизации состояния больного. Важным является также определение концентрации активных метаболитов, так как у многих препаратов именно они вызывают необходимый клинический эффект. Поэтому в некоторых случаях исследования БЭ должны проводиться не только для основного вещества, но и для его активного метаболита.

*Почему далеко не все воспроизводимые лекарственные препараты можно применять по той же схеме, что и оригинальные?* По всей видимости, одна из причин этого лежит в различии получаемых в результате исследований БЭ фармакокинетических параметров. В 2001–2004 гг. были предложены критерии фармакокинетической эквивалентности, основанные на построении 90 % доверительных интервалов (ДИ) при парном одностороннем тесте значимости. Для заключения о БЭ требуется, чтобы 90 % ДИ логарифмически-трансформированных показателей биодоступности исследуемых ЛС не выходили за рамки 80–125 % показателей оригинального препарата [9]. Особенно внимательно надо относиться к вынужденной замене оригинального препарата на дженерик для препаратов с узким терапевтическим диапазоном. С целью оптимизации фармакотерапии в данных случаях, по-видимому, необходимо прибегать

к процедуре терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Некоторые авторы считают, что сравнительные испытания кинетики растворения препаратов могут дать хорошие результаты и в некоторых случаях заменить исследования БЭ [11]. Изучению корреляционных соотношений *in vitro/in vivo* посвящено достаточно большое количество публикаций [12–18]. В некоторых случаях удаётся выявить достоверные корреляции *in vitro/in vivo*; во многих других случаях подобные соотношения не были выявлены или слабо коррелировали между собой. С одной стороны, несмотря на явные различия в скорости высвобождения *in vitro*, значимых различий между параметрами биодоступности сравниваемых лекарственных форм не было [15–16].

Так, в работе [17] подробно рассмотрен тест *in vivo-in vitro* (IVIVC) трёх уровней (А, В и С) для твёрдых дозированных лекарственных форм. Приводится определение FDA: «*IVIVC — это математическая модель, описывающая взаимосвязь между каким-либо параметром *in vitro* твёрдой дозированной лекарственной формы для внутреннего применения (обычно скоростью или степенью высвобождения) и соответствующим параметром *in vivo* (обычно концентрацией вещества в плазме крови)*» [18]. Авторами делается вывод, что данный тест применим в основном для лекарственных форм с замедленным высвобождением, поскольку при этом обеспечивается точность исследований и получение более предсказуемых и достоверных результатов. Среди всех уровней корреляции наиболее достоверной для регуляторных целей является корреляция уровня А. Разработка такой корреляции тщательно нормируется и должна быть валидирована. Это связано с тем, что высокая вероятность установления IVIVC существует в том случае, если процессы высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы и его растворения определяют скорость его всасывания в ЖКТ. Авторы данной работы считают, что хотя IVIVC в первую очередь применима к пролонгированным лекарственным средствам, её также можно выявить и для лекарственных форм с немедленным высвобождением с учётом их положения в биофармацевтической классификационной системе.

Использование в качестве предварительных исследований только теста растворения нам представляется необходимым, но недостаточным. В последнее время в мировой литературе стали публиковаться работы по сравнению оригинальных препаратов и дженериков, авторы которых утверждают, что их составы серьёзно отличаются. Наиболее характерным примером такого исследования является работа *Nightingale C. H.*, в которой сравнивался оригинальный препарат кларитромицин

и 40 его дженериков, находящихся на фармацевтическом рынке 18 стран. Автор сравнил оригинальный препарат кларитромицина с 40 копиями в отношении биоэквивалентности, применив стандарты Американской фармакопеи. Исследование показало, что 70 % дженериков растворяются значительно медленнее оригинального препарата, что критично для их усвоения. Дженерики отличаются от оригинала также и по количеству действующего вещества в одной единице продукта. Количество примесей, не имеющих отношения к действующему началу, в большинстве образцов больше, чем в оригинале. В «лучшем» генерике их было 2 %, в «худшем» — 32 % [19]. В работе [20] приводятся интересные данные, полученные эстонскими исследователями [21], которые провели сравнительное фармакохимическое исследование 8 препаратов ципрофлоксацина, зарегистрированных в этой стране и незарегистрированных, но ввозимых из РФ. Тестирование таблетированных лекарственных форм, чистоты и качества активной субстанции проводилось в соответствии с требованиями Американской, Британской и Европейской фармакопей. Все исследуемые препараты подвергались тестированию на растворимость, при этом все препараты, кроме одного (производства Татхимфармпрепараты) успешно прошли тест. Ниже приводятся кривые высвобождения активной субстанции в 0,01 М растворе HCl за 30 мин. Тест на количественное содержание активной субстанции в препаратах с теми или иными ограничениями выдержали практически все образцы, кроме ципрофлоксацина производства «Озон», Россия (рис. 1).

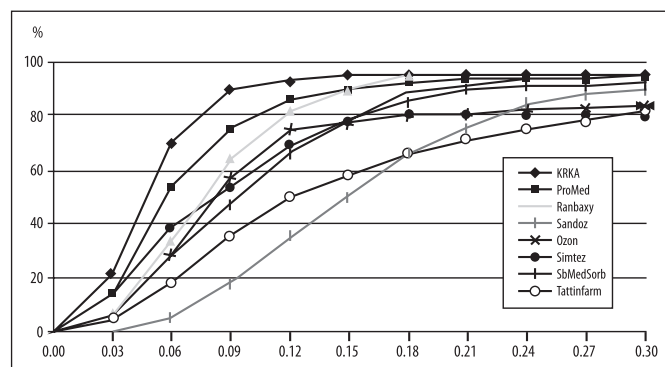


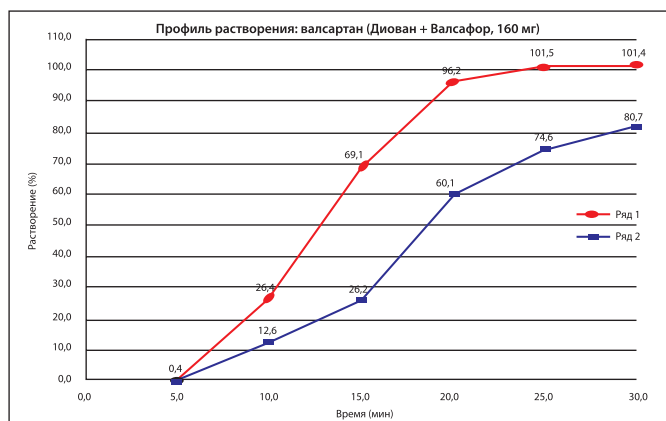
Рис. 1. Кривые высвобождения активной субстанции в 0,01 М растворе HCl за 30 мин

Важной особенностью данной работы являлось меньшее содержание активного вещества на единицу массы у российского продукта, что наряду с уступающими импортным аналогам показателям по кинетике растворения может означать и более низкую клиническую эффективность препарата в данной дозировке из-за иных характеристик биодоступности. Приведённые в исследовании резуль-



таты показали, что, несмотря на отсутствие серьезных отличий в качестве сравниваемых препаратов, большинство препаратов отечественного производства имеют пограничные характеристики по количественному содержанию активного вещества.

В 2010 г. сотрудниками НАКФФ (Национальное агентство клинической фармакологии и фармации) при активной поддержке сотрудников лаборатории ХФ2 ФБГУ НЦЭСМП МЗ и СР РФ было проведено сравнительное фармакохимическое исследование двух препаратов валсартана — таблеток покрытых оболочкой «Диован» производства Новартис и «Вальсофор» производства ОАО «Синтез» [22]. Фармакохимическое исследование сравниваемых лекарственных форм проводилось по следующим параметрам: количественное содержание; измерение средней массы; кинетика растворения; однородность дозирования; посторонние примеси; микробиологическая чистота. По всем вышеуказанным параметрам оба препарата успешно прошли испытания. Однако если в случае «Диована» все полученные результаты находились в медианной зоне, то в случае препарата «Валсафорс» практически все результаты находились в пограничных зонах. Так, если количественное содержание валсартана в таблетках «Диован» составляло 99,4 % (по требованию НД 42–12076–04 (95 %–105 %)), то в случае таблеток «Валсафорс» было получено значение содержания валсартана, равное 95,1 %; измерение средней массы дало схожие результаты: «Диован®» — 324 мг и «Валсафорс» — 306 мг; исследование однородности дозирования также показало различные диапазоны: для «Диован®» 99,4–102,3 % от заявленного на этикетке, а для «Валсафорс» — 93,1–101,0 %. Тест кинетики растворения сравниваемых лекарственных форм наглядно показал различие в высвобождаемости изучаемых препаратов. Ниже приведена диаграмма усреднённых кривых кинетики растворения (рис. 2).



**Рис. 2.** Диаграмма усредненных кривых кинетики растворения испытуемых препаратов — таблеток покрытых оболочкой «Диован®» (Ряд 1) и «Валсафорс» (Ряд 2)

Из представленной диаграммы видно, что таблетки «Валсафорс» после 30 минут растворения высвободили действующее вещество валсартан практически на пределе нормы (не менее 75 % (Q) от заявленного содержания в течение 30 минут) по НД 42–12076–04, т.е. немногим более (Q + 5 %) для каждой таблетки.

На основании полученных данных было сделано предположение, что можно спрогнозировать предполагаемую среднюю дозу валсартана, высвобождающуюся из лекарственной формы и способную попасть в системный кровоток. Для этого была предложена формула, в которой учитываются полученные результаты:

$$D_n = Q_p \times Q_r \times Q_d, \text{ где}$$

$D_n$  — предполагаемая доза препарата;

$Q_p$  — заявленное содержание активного вещества;

$Q_r$  — действительное содержание активного вещества в %;

$Q_d$  — количество активного вещества, высвободившегося за 30 мин, в %.

Для Диована эта величина составила:

$$D_{пд} = 160 \times 99,4 \% \times 101,4 \% = 161,3 \text{ мг.}$$

Для Валсафорса:

$$D_{ав} = 160 \times 95,1 \% \times 80,76 \% = 122,9 \text{ мг.}$$

Таким образом, относительное реальное количество препарата, которое может попасть в системный кровоток будет составлять:

$$D_{пв}/D_{пд} = 76,2 \%.$$

На основании полученных данных было принято решение провести сравнительное постмаркетинговое фармакокинетическое исследование этих двух лекарственных форм валсартана. Такое исследование было проведено на базе Люберецкой больницы № 2 сотрудниками испытательной лаборатории НАКФФ. Исследование проводилось с соблюдением этических принципов, заложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964 г., с последующими дополнениями, включая версию 2000 г.), и в соответствии с международными требованиями к проведению клинических испытаний (ICH GCP), Федеральным законом «О лекарственных средствах», а также в соответствии с «Методическими рекомендациями по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов». В работу были включены 18 здоровых добровольцев плюс 2 — дополнительно для замены выбывших из исследования, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения, принятыми при проведении подобных исследований и разбитых

на 2 группы (группа А и группа Б). Группы были рандомизированы по полу, возрасту, массе тела. Все испытуемые до включения в исследование были подвергнуты общему медицинскому осмотру и исследованиям.

Осмотр специалиста включал в себя обязательное измерение параметров гемодинамики (артериальное давление на левой и на правой руке, частота сердечных сокращений). За 7 дней до начала исследования было прекращено применение других препаратов.

Добровольцы не должны были принимать пищу по крайней мере за 10 часов до приёма дозы препарата; приём воды не разрешался за 1 час до приёма препарата. Исследование проводилось в условиях стационара. Забор проб крови осуществлялся с помощью кубитального катетера и одноразовых шприцев. У каждого добровольца непосредственно перед приёмом препаратов отбиралась исходная порция крови. Доброволец натощак принимал 1 таблетку (160 мг) одного из препаратов (начало исследования 8.00 утра), запивая 200 мл кипячёной воды. В дальнейшем отбор проб крови происходил через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 24,0 часа после приёма препаратов. На 12 часов в локтевую вену устанавливался катетер, отбор проб крови после снятия катетера осуществлялся посредством венопункции. Стандартный завтрак добровольцы получали через 4 часа после приёма препарата. Пищевой и водный режим в последующие часы был обычным. Повторное исследование проводилось на 14-й день по идентичной схеме.

Кровь в количестве 5 мл отбиралась в стеклянные пробирки. При возникновении экстремальной ситуации (ухудшение самочувствия, психические нарушения, желание испытуемого выйти из исследования) отбор проб прекращался. При возникновении непредвиденных ситуаций, исключающих возможность отбора крови в установленном временном интервале, работа с данным испытуемым прекращалась, а шифрованная пробирка оставалась пустой, что отражалось в сопроводительной документации. Пробирки для отбора крови и плазмы имели маркировку с указанием шифра испытуемого, номера пробы, названия препарата, времени отбора.

Плазму хранили при температуре не выше  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа не дольше 2 недель. Пробы крови с сопроводительным направлением, в котором указываются инициалы добровольца, пол, возраст, масса тела, рост, а также данные, соответствующие шифру на пробирке, предоставлялись в фармакокинетическую лабораторию.

Определение концентрации валсартана в сыворотке проводили методом высокоэффек-

тивной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Из полученных в результате проведенного исследования данных следует, что после однократного перорального приема таблеток «Валсаторс» и «Диован» в одинаковых дозах (по 160 мг) сывороточные концентрации валсартана в исследуемые сроки с учётом разброса данных довольно значительно различаются. Разброс данных в определении концентраций можно объяснить значительной индивидуальной вариабельностью исследуемых добровольцев, что не противоречит литературным данным, а также выявленным различием в составах исследуемых лекарственных форм препаратов. На рис. 3. представлены графики изменения сывороточных концентраций валсартана во времени после однократного приёма таблеток «Валсаторс» и «Диован» (усреднённые данные). Как видно из сравнения этих графиков, характер кривых зависимости содержания валсартана в крови после приёма таблеток «Валсаторс» и «Диован» отличается. Препарат из исследуемых форм достаточно быстро всасывается в организме. Время достижения максимальной концентрации и сами значения максимальной концентрации различаются. Так, в случае применения препарата «Валсаторс»  $t_{\max} = 3,361 \pm 1,696$  час и после введения содержание его в крови достигает максимального значения ( $C_{\max} = 2,966 \pm 2,733$  мкг/мл). В случае применения препарата «Диован» эти величины составляют, по нашим данным,  $t_{\max} = 3,389 \pm 1,158$  часа и  $C_{\max} = 3,932 \pm 3,269$  мкг/мл соответственно, затем концентрация валсартана в крови монотонно убывает и через 24 часа после приёма таблеток «Валсаторс» и «Диован» практически не определяется (рис. 3).

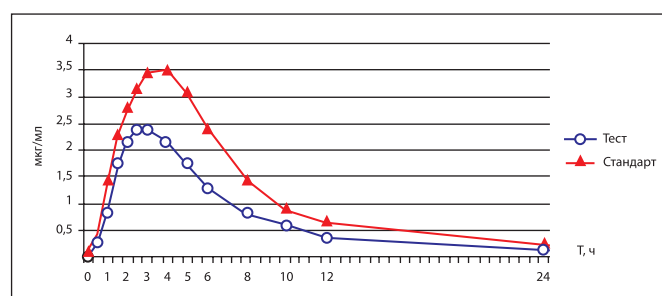


Рис. 3. Усреднённые фармакокинетические кривые концентраций валсартана в сыворотке крови добровольцев после однократного перорального приема препаратов «Валсаторс» (Тест) и «Диован» (Стандарт), 160 мг ( $n=18$ , средние значения)

Исходя из полученных значений площадей под фармакокинетическими кривыми для сравниваемых лекарственных форм можно рассчитать относительную биодоступность ( $f$ ) для препарата Валсаторс —  $f = 0,856 \pm 0,617$ , причём столь низкое значение  $f$  связано с более высокими значения-

ми  $C_{\max}$  валсартана в случае применения таблеток «Диован». Биодоступность, рассчитанная по соотношению максимальных концентраций ( $f^*$ ), составляет  $f^* = 0,780 \pm 0,540$ .

Полученные результаты не позволяют сделать вывод о хорошем совпадении основных фармакокинетических параметров исследованных лекарственных форм валсартана.

### Заключение

Исходя из приведённых литературных данных, собственных результатов можно сделать вывод, что для выпуска качественного воспроизводимого препарата на рынок необходимо, по-видимому, проводить комплексные сравнительные исследования, включающие как фармакохимические испытания (количественное содержание; измере-

ние средней массы; кинетика растворения; однородность дозирования; посторонние примеси), так и качественно проведённые фармакокинетические исследования. Только такой комплексный подход к проведению биофармацевтических и фармакокинетических исследований в процессе создания нового лекарственного препарата, оптимизации лекарственной формы и применения лекарственных средств в клинической практике, а также при оценке качества/эффективности воспроизведённых препаратов может помочь в деле создания качественных ЛС. Такой комплексный подход, безусловно, будет способствовать оптимизации создания лекарственной формы нового соединения с учётом сложных взаимосвязей с различными вспомогательными веществами, оказывающими существенное влияние на биотрансформацию создаваемого препарата.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. 2003. С. 4–9.
2. Вольская Е., Коковин К. Сила и слабость дженериков: российский рынок воспроизведенных препаратов // Ремедиум. 2003. С. 10–13.
3. Gross D. Generic drugs. Issue Brief. Public Policy Inst (Am Ass Retired Pers); 2003;1B61:1–18.
4. Meredith P. Generic drugs. Therapeutic equivalence // Drug. Saf. 1996. Vol. 15, № 4. P. 233–242.
5. WHO. 2006. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability // Technical Report Series. № 937. Annex 7.
6. Багирова В.Л., Взорова Л.Н., Граковская Л.К. и др. Об общей фармакопейной статье «Растворение» // Хим.-фарм. журн. 2001. Т. 35. № 4. С. 39–41.
7. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. 2003. № 3. С. 103–4.
8. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23th Edition. 2003.
9. Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence for orally administered drug products — general considerations. FDA (U. S. Food and Drug Administration), CDER (Center for Drug Evaluation and Research). 2004.
10. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 2. С. 33–37.
11. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. Корреляция in vitro-in vivo: может ли тест «растворение» заменить исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов? // Фарматека. 2003. № 3 (66). С. 109–111.
12. O'Hara T., Dunne A., Butler J., Devane J. A Review of Methods Used to Compare Dissolution Profile Data // Pharmaceutical Science & Technology Today. 1998. № 5. P. 214–223.
13. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. 1997.
14. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series, № 937. 2006.
15. Ylitalo P., Lundell G. Bioavailability of digoxin tablets in relation of their dissolution in vitro // J. Pharmaceut. Sci. 1975. Vol. 7. P. 1264–1266.
16. Hartley R., Aleksandrowicz V., Bowner C.J., Cawood A., Forsythe W.I. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy // J. Pharm. Pharmacol. 1991. Vol. 43. P. 117–119.
17. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Давыдова К.С., Савченко А.Ю. In Vivo – In Vitro корреляция (IVIVC): современный инструмент для оценки поведения лекарственных форм в условиях in Vivo // Медицинский альманах. 2011. № 1. С. 222–226.
18. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations; Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Government Printing office: Washington. DC. September. 1997.
19. Nightingale C.H. A survey of the Quality of Generic Clarithromycin Product from 13 Countries // Clin. Drug Invest. 2000. № 19. P. 293–05.
20. Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка дженериков в XXI веке // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009. Т. 11, № 4. С. 335–340.
21. Meos A., Gvozdev D. Comparative study of ciprofloxacin tablets registered in Estonia to those produced in Russian Federation. 6<sup>th</sup> World meeting on pharmaceuticals, biopharmaceuticals and pharmaceutical technology, 7–10 April 2008, Barselona, Spain.
22. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Галицкий А.А., Соколов А.В. и др. Оценка эквивалентности оригинальных и генерических лекарственных препаратов: российский опыт // Лекарственное обеспечение в России. 2011. № 2. С. 28–35.